

ACIDO FOLICO
E PREVENZIONE DEI
DIFETTI DEL
TUBO NEURALE
E DI ALTRE
MALFORMAZIONI
CONGENITE

ACIDO FOLICO

- L'**acido folico** o **acido pteroil(mono) glutammico** o **vitamina B9** o **folacina**, prende il nome dal latino: *folium* (foglia).
- Venne scoperto nel 1939.
- L'acido folico, unica forma attiva dei folati alimentari assorbita dall'organismo, è una vitamina idrosolubile del gruppo B necessaria per tutte le reazioni di sintesi, riparazione e metilazione del DNA; per il metabolismo dell'omocisteina (rimetilazione), e di altre importanti reazioni biochimiche, specialmente quando sono implicati intensi periodi di divisione cellulare in caso di crescita rapida.
- Per questo motivo sia i bambini sia gli adulti necessitano di acido folico per produrre normalmente i globuli rossi e prevenire forme di anemia

ACIDO FOLICO: DOVE SI TROVA?

- L'acido folico è presente nelle frattaglie (rene, fegato), come folati nelle verdure a foglia verde (lattuga, spinaci, broccoli), nei legumi e nelle uova. Parte dell'acido folico (circa il 50% o anche più) si può perdere durante la cottura in quanto termolabile. In alcuni alimenti possono esistere delle sostanze in grado di diminuire l'assorbimento di acido folico.
- I cibi con elevata percentuale di folati sono, ad esempio, frattaglie (fegato) di animali, quindi lievito di birra, fiocchi di cereali, i vegetali a foglia larga (spinaci, broccoli, asparagi, lattuga), in generale anche frutta, latte, uova.

STABILITÀ DEI FOLATI NEI CIBI

- I folati sono molecole idrosolubili e possono subire importanti perdite nell'acqua di cottura rispetto ai cibi crudi; infatti, nei liquidi di cottura si riscontrano disciolte importanti quantità di folati. La perdita dei folati dopo cottura per ebollizione è del 50-80% nei vegetali a foglia verde e nei legumi.
- Un altro elemento, riguardo alla stabilità dei folati contenuti nei cibi, è legato al tipo di cottura oltre che alla natura del cibo stesso. Gli alimenti animali mantengono più a lungo la stabilità dei folati nella cottura e così anche le patate. Mentre per i vegetali a foglia verde le modalità di cottura sono molto importanti per la stabilità dei folati in essi contenuti; infatti, è preferibile cuocere per ebollizione, per brevi periodi ed evitare di tagliare/triturare il vegetale prima della cottura stessa; inoltre salare alla fine della cottura (il sale favorisce le perdite vitaminiche). Infine, cuocere con un coperchio ed evitare lunghi ammolli delle verdure prima della cottura.

ACIDO FOLICO E CEREALI

- L'aggiunta di Acido Folico ai derivati di cereali, garantisce la stabilità delle farine ottenute durante la conservazione delle stesse, poiché l'Acido Folico subisce solo piccole perdite durante la cottura al forno.
- Infatti, per questo motivo l'Acido Folico è usato nella fortificazione alimentare obbligatoria in diversi paesi del mondo.
- La stabilità nelle farine in generale è molto alta rispetto a quella naturale dei folati naturali contenuti in molti alimenti

CHE COS'È L'ACIDO FOLICO?

Solo la metà circa dei folati ingeriti viene assorbita, e la maggior parte di quelli presenti negli alimenti è instabile. Le verdure fresche in foglia, conservate a temperatura ambiente, possono perdere fino al 70% del loro contenuto di folati in tre giorni. Perdite considerevoli si verificano anche per diluizione nell'acqua di cottura (fino al 95%) e per esposizione al calore.

Alcune abitudini alimentari ormai diffuse, quali l'assunzione sempre crescente di cibi congelati e la cottura, contribuiscono quindi alla riduzione del contenuto di acido folico nei cibi.

L'ACIDO FOLICO NELLA PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE

Le evidenze più forti riguardano questo gruppo di malformazioni congenite, in particolare anencefalia e spina bifida.

I più convincenti trial clinici controllati randomizzati, comparsi nella letteratura internazionale già nei primi anni '90 sostengono da tempo , per tutte le donne che pianificano, o sono a rischio di gravidanza, l'assunzione periconcezionale di acido folico.

ACIDO FOLICO, ACIDO FOLICO, ACIDO FOLICO.

New England Journal of Medicine.

Lo scenario è quello della Cina del Nord (dove l'incidenza di difetti del tubo neurale è molto elevata: 4.8 per mille dei nati) e della Cina del Sud (dove l'incidenza è simile a quella italiana (1 per mille)).

Il lavoro (che complessivamente si svolge su circa **250.000** donne in età fertile, e che è stato reso possibile grazie al fatto che la gran parte delle donne cinesi utilizza un "servizio" di consultazione prematrimoniale) dimostra che l'uso corretto, periconcezionale di acido folico (da prima dell'ultima mestruazione fino alla fine del terzo trimestre, per una dose di **400 microgrammi/die**) per almeno l'80% dei giorni, **abbatte allo 0.6 per mille la incidenza dei nati con a malformazione in entrambe le regioni** (il che equivale a un abbattimento superiore all'80% al Nord e del 40% al Sud).

L'ACIDO FOLICO NELLA PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE

Poiché in Italia l'incidenza di base (considerando anche le interruzioni volontarie di gravidanza) si aggira attorno allo 0,7-1,0 per mille, è ipotizzabile una riduzione fino al 40% del rischio di difetti del tubo neurale (DTN) grazie all'assunzione periconcezionale di acido folico.

L'ACIDO FOLICO NELLA PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE

- In Italia l'incidenza dei DTN tra i nati vivi è intorno allo 0,5‰ e si stima un'incidenza fetale attorno all'1‰ (l'anencefalia contribuisce con circa il 50% dei casi, la spina bifida con il 40% e l'encefalocele con il restante 10%): ciò significa che ogni coppia in attesa di un bambino ha una probabilità intorno a uno su mille che questo ne sia affetto.
- Dobbiamo inoltre tener presente che circa il 95% dei soggetti affetti nasce da coppie senza precedenti anamnestici.

L'ACIDO FOLICO NELLA PREVENZIONE DEI DIFETTI DEL TUBO NEURALE

- È importante sottolineare come quella italiana sia una popolazione ad elevata prevalenza di una variante dell'enzima **metilen-ete-traidrofolato-reduttasi (MTHFR)**. Questa variante, trasmessa come tratto autosomico recessivo e presente allo stato omozigote nel 5-15% dei soggetti a seconda delle popolazioni esaminate, è dovuta a una mutazione puntiforme, ed è caratterizzata dalla termolabilità e quindi da una minore attività biologica che comporta una maggiore sensibilità a carenze di folati anche di lieve entità.
- La mutazione rende l'enzima meno efficiente per la metilazione dell'omocisteina e di conseguenza riduce l'utilizzo dell'acido folico contenuto negli alimenti da parte dell'organismo.

E NELLA PREVENZIONE DI ALTRE MALFORMAZIONI?

- Per quanto riguarda le altre malformazioni le evidenze sono meno consistenti e l'effetto probabilmente più debole:
- Un trial ungherese aveva segnalato una riduzione globale di varie malformazioni.
- L'effetto della supplementazione periconcezionale si evidenzia anche sulla prevenzione di cardiopatie congenite, labio-palatoschisi, difetti renali ostruttivi, ipo-agenesie degli arti, imperforazione anale, onfalocele.
- È ragionevole pensare che l'effetto protettivo in questo ambito sia almeno del 20%.

ACIDO FOLICO E LABIOSCHISI

- La supplementazione con almeno 400 microgrammi (0.4 mg) al giorno di acido folico durante le fasi precoci della gravidanza, è risultata associata a una riduzione del rischio di labioschisi sia con che senza palatoschisi.
- Indipendentemente dalla supplementazione, anche una dieta ricca di frutta e verdura riduce il rischio di labioschisi.
- In conclusione la supplementazione di acido folico durante le fasi precoci della gravidanza sembra ridurre il rischio di labioschisi (con o senza palatoschisi) di circa un terzo.
- L'assunzione di altre vitamine e di una dieta ricca in frutta e vegetali può aggiungere un ulteriore piccolo beneficio

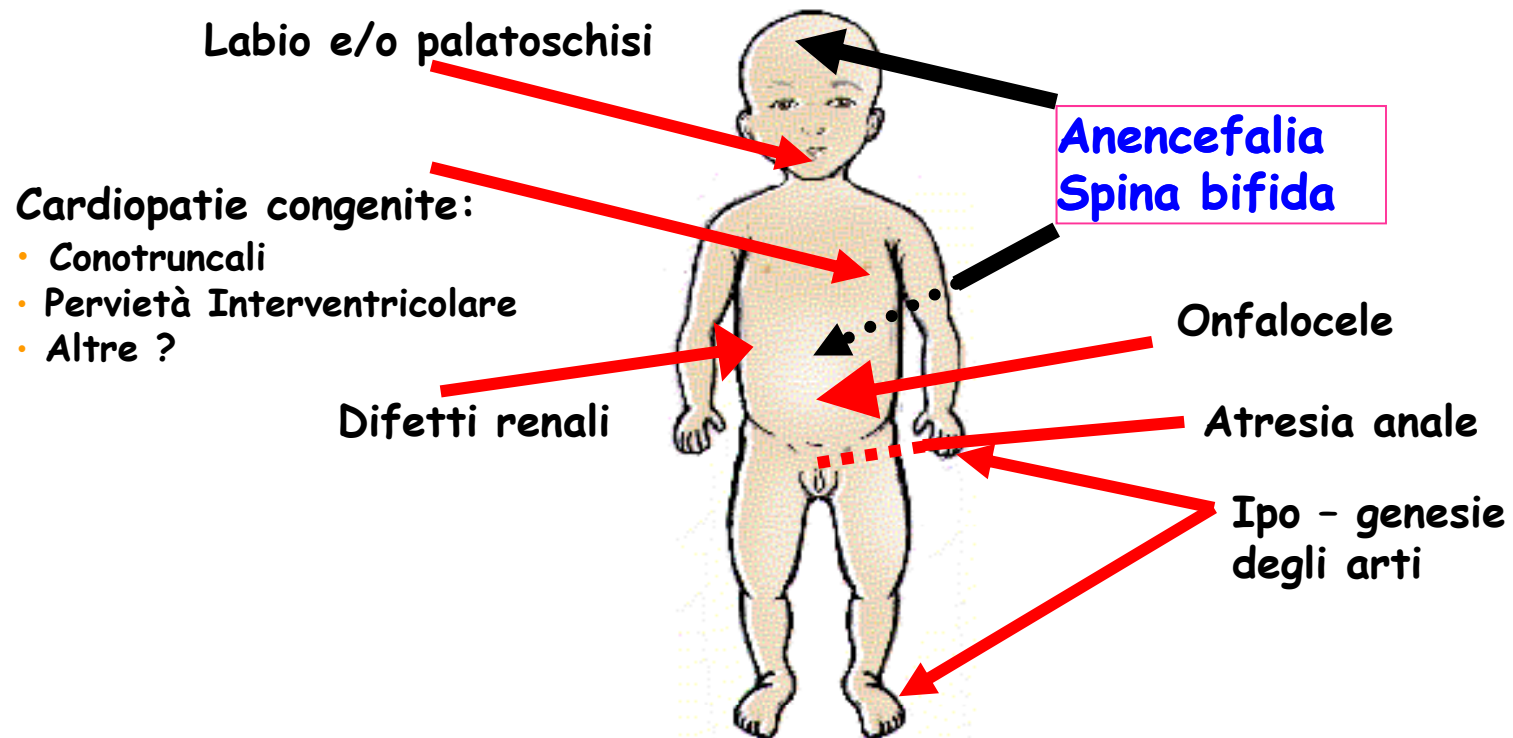
Acido folico per la prevenzione delle cardiopatie congenite

Un "immenso" studio osservazionale che riguarda tutti i nati in Quebec (Canada) dal 1990 al 2005. In questo Paese, dal 1998, viene effettuata la fortificazione con acido folico del pane e di tutte le farine di grano.

Negli anni precedenti la messa in atto di questa misura l'incidenza di nati con **cardiopatìa maggiore** (tetralogia di Fallot, ipoplasia del ventricolo sinistro, malattia dei cuscinetti endocardici, tronco arterioso comune, trasposizione dei grossi vasi) è rimasta stabile (intorno all'**1,5 per mille**)

Dopo la fortificazione di pane e farina con acido folico è stata osservata una riduzione media del **6% all'anno** fino all'**1 per mille del 2005**

In aggiunta ai DTN, specifiche malformazioni con evidenze incoraggianti includono:



QUAL È IL DOSAGGIO CONSIGLIATO?

Il dosaggio consigliato di acido folico è di 0,4 mg (400 microgrammi) al giorno ed è un intervento preventivo raccomandato a tutta la popolazione femminile in età fertile e non a gruppi selezionati di soggetti

PER QUANTO TEMPO PUÒ ESSERE CONTINUATA L'ASSUNZIONE, E QUANDO DOVREBBE INIZIARE?

- Ai dosaggi consigliati non esiste alcuna restrizione. Anche anni.
- L'assunzione dovrebbe iniziare almeno un mese prima del concepimento e continuare per tutto il primo trimestre di gravidanza.
- Non essendo noto il momento del concepimento, l'assunzione giornaliera di acido folico dovrebbe essere raccomandata alle coppie che programmano una gravidanza e a quelle che non la escludono in presenza di rapporti senza l'utilizzo di metodi contraccettivi.

QUALI PREPARATI POSSONO ESSERE USATI?

- Quelli da banco. Costano meno, non hanno bisogno di ricetta medica.
- I preparati multivitaminici devono contenere almeno vitamina B6, B12, zinco e vitamina A sotto forma di beta-carotene.
- È consigliabile una dieta ricca di frutta e di verdure fresche a foglia verde; tuttavia, se gli alimenti non sono addizionati con quantità adeguate di acido folico, la sola alimentazione non è in grado di garantire l'apporto necessario

Possibili effetti nocivi dell'intervento

- **Non sono noti**, se non in modo anedddotico, effetti nocivi dell'acido folico a dosaggi superiori a quelli indicati.
- In Italia il contenuto di acido folico dei preparati farmaceutici più utilizzati (anche impropriamente come prevenzione dell'anemia macrocitica della gravidanza) è elevato o molto elevato
- Sono dunque da preferire i **prodotti da banco e gli integratori alimentari**.

VANTAGGI ATTESI

In Italia la prevalenza extra-uterina manifesta (feti abortiti dopo diagnosi prenatale + nati) di DTN è **dell'1 per mille** (circa 540 casi/anno) con una quota di casi ricorrenti del 2.2%.

Se il 100% delle donne assumesse un multivitaminico con acido folico, la riduzione attesa del 75% dei casi ricorrenti e del 50% dei casi sporadici, porterebbe alla prevenzione globale di 273 casi/anno.